

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-053570

(43)Date of publication of application : 24.02.1998

(51)Int.Cl.

C07C229/06
A61K 7/00
A61K 7/48
A61K 31/22
A61K 31/24
C07C229/22
C07C229/24
C07C229/26
C07C229/34

(21)Application number : 08-227797

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 11.08.1996

(72)Inventor : KAMINUMA MIKIKO
OKAMOTO TORU
NAKAJIMA HIDEO

(54) AMINO ACID GLYCEROL ESTER DERIVATIVE AND PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject compound excellent in safety and stability, and useful as an active ingredient of preparations for external use for skin (esp. moisturizing agents) having high skin rough remedying effect and also excellent in usability, by subjecting an amino acid and glycerol to ester linkage formation.

SOLUTION: This amino acid glycerol ester derivative useful as an active ingredient of preparations for external use for skin is obtained by subjecting glycerol and an amino acid such as glycine, alanine, phenylalanine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, tyrosine, tryptophan, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxyproline, γ -aminobutyric acid, glutamic acid or ornithine (pref. an essential amino acid).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

04.02.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3836915

[Date of registration] 04.08.2006

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-53570

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月24日

(51) Int. Cl. ⁴ C 0 7 C 229/06 A 6 1 K 7/00	識別記号 7/34-4H	庁内整理番号 9734-4H	P I C 0 7 C 229/06 A 6 1 K 7/00	技術表示箇所 C W
7/48 31/22	ADA	7/48 31/22	ADA	
審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 19 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平8-227797	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成8年(1996) 8月11日	(72) 発明者	上沼 三紀子 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第1リサーチセンター内
		(72) 発明者	岡本 亨 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第1リサーチセンター内
		(72) 発明者	中島 英夫 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第1リサーチセンター内
		(74) 代理人	弁理士 志村 光春

(54) 【発明の名称】 アミノ酸グリセリンエステル誘導体及びこれを含む皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】安全性及び安定性に優れ、保湿性に優れるアミノ酸グリセリンエステル誘導体並びにこれを含む安全性及び安定性に優れ、肌あれ改善効果が高く、使用性にも優れる皮膚外用剤、特に保湿剤を提供すること。

【解決手段】アミノ酸とグリセリンとをエステル結合させてなるアミノ酸グリセリンエステル誘導体を配合し、しかもこれを有効成分として配合する皮膚外用剤を提供すること。

(2)

特開平10-53570

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アミノ酸とグリセリンとをエステル結合させてなるアミノ酸グリセリンエステル誘導体。

【請求項2】 アミノ酸が必須アミノ酸である請求項1記載のアミノ酸グリセリンエステル誘導体。

【請求項3】 請求項1又は請求項2記載のアミノ酸グリセリンエステル誘導体を含んでなる皮膚外用剤。

【請求項4】 請求項3記載の皮膚外用剤が保湿剤である皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はアミノ酸グリセリンエステル誘導体及びこれを含んでなる皮膚外用剤に関する技術分野に属する。より具体的には、安全性及び安定性に優れ、保湿性に優れたアミノ酸グリセリンエステル誘導体及びこれを含む安全性及び安定性に優れ、肌荒れ改善効果が高く、使用性にも優れた皮膚外用剤、特に保湿剤に関する技術分野に属する。

【0002】

【従来の技術】 若い皮膚の保持には、水分が強く関係していることが明らかにされ、皮膚の保湿は化粧品等の皮膚外用剤にとって重要な機能の一つとして認識されている。このような観点から、この皮膚の保湿をほじめ、使用性及び安定性の向上、皮膚外用剤の他の配合成分による肌への刺激性の緩和、防腐等を目的として、従来から皮膚外用剤中には保湿剤が盛んに配合されている。

【0003】 現在用いられている保湿剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、キシトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコ多糖質、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリン-12-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆酢糖、D-ピロリドンカルボン酸、縮醛可溶性コラーゲン、ジグリセリン(EF)付加物、イソイソバラ抽出物、セイヨウコギリソウ抽出物、メリロート抽出物等を挙げることができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、これらの保湿剤の多くは、その保湿機能が十分でないことが多く、また保湿剤の種類によっては、酸化安定性やpH等の面に問題があるものもあり、未だ完全に満足できるものであるとは言い難い面があった。そこで、本発明が解決すべき課題は、その保湿機能に優れており、かつ安全性及び安定性に優れた保湿成分を見出し、この優れた保湿成分としての特徴を十分に生かした皮膚外用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、この課題の解決に向けて鋭意検討を行った結果、アミノ酸とグリセリンとをエステル結合させて得られるアミノ酸グリセリ

2

ンエステル誘導体は、保湿効果に優れることは勿論、安全性及び安定性に優れ、更にそれを含む皮膚外用剤は、安全性が高く、使用感に優れ、保湿効果に優れる上、更に肌改善効果にも優れることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 すなわち、本発明者は、請求項1においてアミノ酸とグリセリンとをエステル結合させてなるアミノ酸グリセリンエステル誘導体を提供し、請求項2においてこの請求項1記載のアミノ酸が必須アミノ酸であるアミノ酸グリセリンエステル誘導体を提供する。

【0007】 また、本発明者は請求項3において、前記のアミノ酸グリセリンエステル誘導体を含んでなる皮膚外用剤を提供し、さらに請求項4においてこの皮膚外用剤が保湿剤としての形態を採る場合の皮膚外用剤を提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の実施の形態について説明する。

A：本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体：本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体は、アミノ酸とグリセリンとをエステル結合させることにより得ることができる。ここで用いられるアミノ酸は特に限定されず、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、γ-アミノ酪酸、N, N, N-トリメチルグリシン、トレオニン、γ-アミノレブリン酸等の中性アミノ酸；アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、チロシン、グルタミン、α-アミノ-β-ケトアジピン酸等の酸性アミノ酸；又はアルギニン、ヒスチジン、リジン、ヒドロキシリジン、オルチン、スチルリン等の塩基性アミノ酸等を挙げることができる。

【0009】 また、いわゆるアミノ酸誘導体も、本発明においてグリセリンとエステル結合させる対象に含まれる。具体的には、例えばアシルサルコシナトリウム（ラウロイルサルコシナトリウム）、アシルグルタミン酸、アシルβ-アラニンナトリウム、グルタチオン、ピロリドンカルボン酸、システインスルフィド、アルギノコハク酸又はこれらアミノ酸誘導体又は上記のアミノ酸のアミノ基や水酸基に保護基が導入されたもの等が挙げられる。

【0010】 なお、本発明において、前述する皮膚外用剤の配合成分として用いられる本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体におけるアミノ酸は、いわゆる必須アミノ酸であることが、生体への親和性及び入手の容易性を考慮すると好ましい。

【0011】 具体的には、アルギニン、イソロイシン、トリプトファン、スレオニン、バリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、メチオニン、リジン又はロイシンを挙

(3)

特開平10-53570

3

けることができる。

【0012】上記アミノ酸とグリセリンとのエステル結合の位置は任意であり、エステル結合でアミノ酸残基とグリセリンとが結合している限りいずれの位置でも許容される。また、エステル結合数も、モノエステル、ジエステル、トリエステルいづれでも良く、またそれらの混合物でも構わない。また、塩基性部分を2か所以上有するアミノ酸の場合、グリセリンが2つ以上エステル結合したアミノ酸グリセリンエステル誘導体であってもよい。

【0013】よって、本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体は、具体的には、例えばグリシングリセリンエステル、アラニングリセリンエステル、バリングリセリンエステル、フェニルアラニングリセリンエステル、γ-アミノ酪酸グリセリンエステル、ロイシングリセリンエステル、イソロイシングリセリンエステル、セリングリセリンエステル、スレオニングリセリンエステル、フェニルアラニングリセリンエステル、チロニングリセリンエステル、トリプトファングリセリンエステル、シスチングリセリンエステル、システイングリセリンエステル、メチオニングリセリンエステル、プロリングリセリンエステル、ヒドロキシプロリングリセリンエステル、アスパラギン酸グリセリンエステル、グルタミン酸グリセリンエステル、アルギニングリセリンエステル、ヒスチングリセリンエステル、リジングリセリンエステル、ヒドロキシリジングリセリンエステル、アシルサルコニングリセリンエステル、アシルグルタミン酸グリセリンエステル、アシルβ-アラニングリセリンエステル、グルタチオングリセリンエステル、ピロリドンカルボン酸グリセリンエステル等を挙げることができる。

【0014】本発明のアミノ酸グリセリンエステル誘導体は、アミノ酸の塩店に用いられる通常公知の方法を選択することにより製造することができる。例えば、アミノ酸のアミノ基に保護基を導入したのち、このアミノ酸をエステル化し、その後脱保護を行う方法が挙げられる。なお、脱保護を行わずに、そのまま保護基が導入されたままの本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体についても、本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体における所望の効果を認めることができる。

【0015】ここで用いられる保護基としては、通常公知の保護基を導入することが可能であり、例えばメチルカルボキシル基、エチルカルボキシル基、9-(2-スルホ)フロオレニルメチルカルボキシル基、9-(2,8-ジブromo)フロオレニルメチルカルボキシル基、2,7-ジ-bromo-9-ブチル【9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)メチルカルボキシル基、4-メトキシフェニル基等のカーバメイト】N-ホルミル基、N-アセチル基、N-クロロアセチル基、N-トリクロロアセチル基、N-トリフロロアセチル基、N-フェニルアセチル

ル基、N-3-フェニルプロピル基、N-ニコリノイル基、N-3-ビリジカルボキシアミド基、N-ペンゾイル基、N-p-フェニルペンゾイル基等のアミド；フェノチアジニル-(10)-カルボニル基、N-p-トルエンスルフォニルアミノカルボニル基、N-フェニルアミノチオカルボニル基等のウレタイプ誘導体；N-フタルイミド基、N-ジチアスキノイル基、N-2,3-ジフェニルマレイル基、N-2,5-ジメチルピロリル基、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン基(STABASE)、1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロキサン-2-オン(5-置換)、1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロキサン-2-オン(5-置換)、3,5-ジエトロー-4-ビロニル基(1-置換)等のサイクリックイミド；N-メチル基、N-アリル基、N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基、N-3-アセトキシプロピル基、N-(1-イソプロピル)-4-エトロー-2-オキソ-3-ピロリノ-1-イル)基、4-アセトキシ-1,3-ジベンジル基、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチル基、N-5-ジベンゾスベリル基、N-トリフェニルメチル基、N-(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、N-9-フェニルフロロニル基、N-2,7-ジクロロ-9-フロオレニルメチレン基、N-フロロニルメチル基、N-2-ピロロアミンN'-オキシド等のN-アルキル；N-アリール基、N-1,1-ジメチルチオメチレン基、N-ベンジリデン基、N-p-メトキシベンジリデン基、N-ジフェニルメチレン基、N-(2-ビリジル)メチレン基、N-(N',N'-ジメチル)アミノメチレン基、N,N'-イソビリジン基、N-p-ニトロベンジリデン基、N-ナリリジン基、N-(5-クロロ-9-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレン基、N-シクロヘキシリデン基等のイミン誘導体、N-(5,6-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキシニル)基等のエナミン誘導体；N-ボラン、N-ジフェニルボラン、N-(フェニル(ペンタカルボニルクロム))カルボニル基、N-(フェニル(ペンタカルボニルタングステン))カルボニル基、N-カップバセイト、N-ジシクセイト等のN-メタルタイプの誘導体；N-ニトロ基、N-ニトロ基、N-オキシド等のN-Nタイプの誘導体；N-ジフェニルフォスフィニル基、N-ジメチルチオフォスフィニル基、N-ジフェニルチオフォスフィニル基、N-ジアルキルチオフォスフィニル基、N-ジベンジルチオフォスフィニル基、N-ジフェニルチオフォスフィニル基等のN-Pタイプの誘導体；N-ベンゼンスルフェニル基、N-6-ニトロベンゼンスルフェニル基、N-2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル基、N-ベンタクロペンゼンスルフェニル基、N-2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェニル基、N-トリフェニル

(4)

特開平10-53570

ルメチルスルフェニル基、N-3-ニトロピリジンスル
フェニル基等のN-スルフェニル基；N-p-トルエン
スルフェニル基、N-ペンゼンスルフェニル基、N-
2, 3, 6-トリメチル-4-メチルキシベンゼンスル
フェニル基、N-2, 4, 6-トリメチルキシベンゼンスル
フェニル基、N-2, 6-ジメチル-4-メチルキシベン
ゼンスルフェニル基、N-ペンタベンゼンスルフェニル
基、N-2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メチルキシ
ベンゼンスルフェニル基、N-4-メチルキシベンゼン
スルフェニル基、N-2, 4, 6-トリメチルベンゼン
スルフェニル基、N-2, 6-ジメチル-4-メチル
ベンゼンスルフェニル基、N-2, 2, 6, 7, 8-ペン
タメチルクロマン-8-スルフェニル基、N-メタンス
ルフェニル基、N-β-トリメチルシリルエタンスル
フェニル基、N-9-アンスラセンスルフェニル基、N-
4-(4'), 8'-ジメチルキシナフチルメチル)ベンゼ
ンスルフェニル基、N-トリメチルスルフェニル基、N-
トリフロロメチルスルフェニル基、N-フエナンスル
フェニル基等のN-スルフェニル基；2, 2, 2-トリ
クロロエチル基、2-トリメチルシリルエチル基、2-
フェニルエチル基、1-(1-アダマンチル)-1-メ
チルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ハロエチル基、
1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチル基、1, 1-
ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-メ
チル-1-(4-ジフエニル)エチル基、1-(3,
5-ジ-1-ブチルフェニル)-1-メチルエチル基、
2-(2'-ピリジル)エチル基、2-(4'-ピリジ
ル)エチル基、2-(N,N-ジクロロヘキシルカルボ
キサミド)エチル基、1-ブチル基、1-アダマンチル
基、ビニル基、アリル基、1-イソプロピルアリル基、
シナミル基、4-ニトロシナミル基、8-キノリル
基、N-ハイドロキシベンジル基、アルキルジチオ
基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロ
ベンジル基、p-プロモベンジル基、p-クロロベンジ
ル基、2, 4-ジクロロベンジル基、4-メチルスル
フェニルベンジル基、9-アンスルメチル基、ジフェ
ニルメチル基、2-メチルチオエチル基、2-メチルスル
フェニルエチル基、2-(p-トルエンスルフェニル)
エチル基、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチル基、
4-メチルチオフェニル基、2, 4-ジメチルチオフェ
ニル基-2-フェニルチオエチル基、2-トリフェ
ニルチオフェニルチオエチル基、1, 1-ジメチル-
2-シアノエチル基、m-クロロ-p-アロキシベン
ジル基、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジル基、5-
ベンジキナゾリルメチル基、2-(トリフロロメチ
ル)-6-クロロニルメチル基、m-ニトリフェニル
基、3, 5-ジメチルキシベンジル基、o-ニトロベンジ
ル基、3, 4-ジメチルキシ-6-ニトロベンジル基、フ
ェニル(o-ニトロフェニル)メチル基、1-アミノ
基、S-ペンシルチオカルボキシル基、p-シアノベン

ジル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロ
ペンチル基、シクロプロピルメチル基、p-デシロキシ
ベンジル基、ジイソプロピルメチル基、2, 2-ジメチ
ルカルボニルベンジル基、o-(N,N-ジメチルカルボ
キサミド)ベンジル基、1, 1-ジメチル-3-(N,
N-ジメチルカルボキサミド)プロピル基、1, 1-
ジメチルプロピル基、2-ブチルメチル基、ジ(2'-
ピリジル)メチル基、2-アリオドエチル基、イソ
ボルニル基、イソブチル基、イソニコチル基、p-
(p'-メトキシフェニル)ベンジル基、1-メチ
ルシクロブチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-
メチル-1-シクロプロピルメチル基、1-メチル-1-
(3, 5-ジメチルキシフェニル)エチル基、1-メチ
ル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチル基、1-メ
チル-1-フェニルエチル基、1-メチル-1-(4-
ピリジル)エチル基、フェニル基、p-(フェニル
アゾ)ベンジル基、2, 4, 6-トリ-1-ブチルフェ
ニル基、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジル基、
2, 4, 6-トリメチルベンジル基、N-o-ニトロフ
ェニルアセチル基、N-o-ニトロフェノキシアセチ
ル基、N-アセトアセチル基、(N'-ジチオベンジロキ
シカルボニルアミノ)アセトアセチル基、N-3-(p-
ヒドロキシフェニル)プロピオニル基、N-3-(o-
ニトロフェニル)プロピオニル基、N-2-メチル-
2-(o-ニトロフェニル)プロピオニル基、N-2-
メチル-2-(o-フェニルアゾフェニル)プロピオ
ニル基、N-4-クロロブチル基、N-3-メチル-
3-ニトロブチル基、N-o-ニトロシナモイル
基、N-o-ニトロベンゾイル基、N-o-(ベンジ
ロキシメチル)ベンゾイル基、4, 5-ジフェニル-3-
オキサゾリン-2-オン基等環アミノ基に付して用
いられる保護基を用いることができる。
【0016】エステル化反応は、通常エステル化に用
いられる反応を選択することができる。例えば、①アミ
ノ酸のカルボン酸基を、塩化チオニル等を用いて、カルボ
ン酸基を酸クロライド、酸プロピド等の酸ハライドと
する方法や、混合酸無水物とする方法によりアミノ酸の
カルボン酸基を活性化し、直接グリセリンと無溶媒とし
くは溶媒を用いて反応させる方法；②アミノ酸のカルボ
ン酸基とグリセリンとを塩酸、硫酸、リン酸、N-トル
エンスルホン酸等の触媒を用いて脱水反応する方法；③
アミノ酸の低級アルコールエステルを無溶媒もしくは溶
媒を用い、酸性下、塩基性下若しくは塩を用いてエス
テル交換を行う方法；又は④α-モノクロロヒドリン、α-
モノプロモヒドリン、クロロヒドリン、プロモヒド
リン等のハロヒドリンとイソピリジングリセリン、イソ
ベンジリジングリセリン、グリシドール等若しくはそれら
の活性化された誘導体を用い、無溶媒もしくは溶媒を用
いて、酸性下若しくは塩基性下で塩、縮合剤等を用いて
反応させる方法が挙げられる。

(5)

特開平10-53570

7

【0017】また、これらのエステル化反応に用いられる溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルセソルソル、メチルセソルソル、エチルセソルソル、ブチルセソルソル、ピリジン、アセトン、水等の、アミノ酸がある程度溶解若しくは分散する溶媒が好ましい。触媒としては、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基；塩化チオニル、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤等が挙げられる。

【0018】また、アミノ酸のアミノ基の保護を行う方法としては、通常公知の方法、例えば糖基水素添加法等を選択することができる。また、直接グリセリンとアミノ酸をエステル化する方法により、目的の化合物を得ることもできる。その場合、直接アミノ酸をグリセリンを溶媒とした系に溶解もしくは懸濁し、塩酸を吹き込むことにより、エステル化し、目的物を得る方法が挙げられる。また、アミノ酸水溶液を調製しながら、塩化チオニルを加え、グリセリンを滴下することにより得る方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を共存させる方法などが挙げられる。反応後、モノエステル、ジエステル、トリエステルや未反応もしくは活性化されたグリセリン誘導体から生成したグリセリンや塩等が混在しているが得られた反応物を精製して用いてもよく、もしくは、そのままグリセリン溶液や水溶液として提供しても構わない。

【0019】また、このようにして製造される本発明アミノ酸エステル誘導体は、その製法上許容されるものの形態も含むものである。具体的には、塩酸、硫酸、リン酸、炭化水素酸等の無機酸類；あるいは酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、富馬酸、クエン酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンエンスルホン酸等の有機酸類；あるいはナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等とすることができる。

【0020】この本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体は、後述する皮膚外用剤の配合成分として用いることができるが、この場合上記のように製造した本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体を1種又は2種以上を適宜選択して配合することができる。特に、2種以上の本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体を配合する場合に、各々別個に製造した本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体同士を混合させて配合することも可能であるが、予め多種の本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体の混合物を製造してこれを直接配合することも可能である。

【0021】上記において、かかる混合物を配合する場合に、所望する混合物の組成に応じて出発物質であるアミノ酸の種類、アミノ酸とグリセリンとの量比、保護基の種類や量を適宜調整することができる。

8

【0022】上記の本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体は、保護機能に優れており、かつ安全性及び安定性に優れた保湿成分として用いることができる。

【0023】B. 本発明皮膚外用剤：上記の本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体を配合成分とすることにより、その保湿成分としての優れた特徴を最大限発揮させることができる。

【0024】本発明皮膚外用剤中に配合されるアミノ酸グリセリンエステル誘導体のアミノ酸は、上述のように生体への吸収性及び入りの容易性を考慮して、いわゆる必須アミノ酸を選択することが好ましい。

【0025】本発明皮膚外用剤における本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体の配合量は特に限定されるものではないが、概ね皮膚外用剤に対して0.001重量%以上、同20重量%以下の範囲で配合され、好ましくは同0.01重量%以上、同10重量%以下、特に好ましくは同0.1重量%以上、同75重量%以下の範囲で配合される。この配合量が皮膚外用剤に対して0.001重量%未満では、所望する順応効果が生じ十分に発揮されなくなる傾向にあり好ましくなく、逆に20重量%を超えて配合しても配合量の増加に見合った効果が得られず、実用上望ましくなく、製剤すること自体に支障を来す傾向にもあり好ましくない。

【0026】上述したように、本発明皮膚外用剤中、本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体は、1種のみを配合することも可能であるが、2種以上を配合することも勿論可能である。また、同じく上述のように、多種の本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体の混合物を配合することも可能である。

【0027】本発明皮膚外用剤は、上記本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体を必須配合成分とし、この本発明アミノ酸グリセリンエステル誘導体の保湿成分としての優れた特徴を生かして種々の配合成分と組み合わせ、優れた保湿効果を有する皮膚外用剤を調製することができる。特に、直接的に保湿効果を目的とする保湿剤として本発明皮膚外用剤を用いることが特に好ましい。

【0028】この保湿剤としての形態を本発明皮膚外用剤が得る場合は、他の保湿成分を配合することは特に必要ないが、これを載せて除するものではない。例えば、他の保湿成分として、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラゲン、コレステリル-β-D-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、脂肪アルコール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、短鎖脂肪酸、セチルアルコール(EO)脂肪酸、イソイオパノ抽出物、セイヨウソコギリソコ抽出物、メロート抽出物を配合することになる。

【0029】また、本発明皮膚外用剤中に一般的に配合

(6)

特開平10-53570

9

できる薬効成分は特に限定されない。例えば、本発明皮膚外用剤をサンゲキア製品として用いる場合には、パラアミノ安息香酸等のパラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸オクチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモベンジル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、[4-ビス(トリメチルシロキシ)メチルシリル-3-メチルブチル]-3,4,5-トリメトキシケイ皮酸エステル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-6-メスルホン酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-6-メスルホン酸ナトリウム等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ウロカン酸、ウロカニル酸エステル、2-フェニル-5-メチルペンゾキシサゾール、2-(2-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ペンゾトリアゾール、4-~~tert~~-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0030】さらに果糖成分として、ビタミンA酸、レチノール、パルミチン酸レチノール、イノシット、塩酸ビリドキシン、ニコチン酸ペンシル、ニコチン酸アミド、ニコチン酸d1- α -トコフェロール、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、ビタミンド₃（エルゴカルシフェロール）、d1- α -トコフェロール、d1- α -トコフェロール-2- β -アスコルビン酸ジエステルカリウム、酢酸d1- α -トコフェロール、パントテン酸、ピオチン等のビタミン類；エストラジオール、エチンダイオストラジオール等のホルモン類；アルギニン、アスパラギン酸、システイン、システイン、メチオニン、セリン、ロイシン、トリプトファン等のアミノ酸類；アラントイン、アズレン、グリセルリン酸等の抗炎症剤；アルブチン等の美白剤；酸化亜鉛、タンニン酸等の収斂剤；レオモンチン、カンフル等の清涼剤、イオウ、塩化リゾチーム、塩酸ビリドキシン、 γ -オリザノール等を配合することができる。さらに、多様な薬効を有する各種の抽出物を配合することができる。すなわち、ドクダミエキス、オウバクエキス、オドリコソウエキス、カンゾウエキス、シロヤクエキス、サボテンソウエキス、ヘチマエキス、キナエキス、ユキソビタエキス、クアラエキス、コウホネエキス、ウイキョウエキス、サクラソウエキス、バコエキス、ジオウエキス、レモンエキス、シモンエキス、アロエエキス、ショウブ根エキス、ユーカリエキス、スギナエキス、セージエキス、タイムエキス、茶エキス、菰草エキス、キューカンバーエキス、チョウジエキス、キイチゴエキス、メリッサエキス、ニンジンエキス、マロニエエキス、モモエキス、桃

薬エキス、クワエキス、ヤグルマギクエキス、ハマメリスエキス、ブラセンタエキス、麒麟血抽出物、シルク抽出液等を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0031】なお、上に挙げた薬効成分に、本発明皮膚外用剤に配合可能な他の薬効成分が限定されるものではない。また、上に挙げた薬効成分は単独で本発明皮膚外用剤に配合することの他に、2種類以上の上記薬効成分を、目的に応じ、適宜組み合わせることも可能である。本発明皮膚外用剤は、医薬品、医薬部外品（軟膏剤、歯痛剤等）及び化粧品（化粧品、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス（美容液）、パック・マスク等の基礎化粧品；ファンデーション、口紅等のメーキャップ化粧品；口腔化粧品、芳香化粧品、毛髪化粧品、ボディ化粧品等）の形態に広く適用可能である。そして、これらの形態に、本発明皮膚外用剤の得る形態が限定されるものではない。

【0032】また、剤型も水溶液系、可溶性系、乳化系、創来系、油状系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系、幅広い剤型を採り得る。本発明皮膚外用剤においては、これらの所望する形態や剤型に応じて通常公知の基礎成分等を、その配合により本発明の新規の効果を得る範囲に広く配合して用いることができる。

【0033】すなわち、アマニ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、アボカド油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、キャウニ油、シナモン油、ホホバ油、ブドウ油、ヒマワリ油、アーモンド油、ナタネ油、ゴマ油、小麦胚芽油、米胚芽油、米ヌカ油、綿実油、大豆油、落花生油、茶実油、月見草油、牡丹油、牛蒡油、肝油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリル、トリノニルトリタン酸グリセリン等の液体油類；ヤシ油、パーム油、パーム核油等の液体又は固体の油類；カカオ油、牛脂、羊脂、豚脂、馬脂、硬化油、硬化ヒマシ油、セコラウ、シナプター等の固体油類；ミツロウ、キャンデリラロウ、蜂ロウ、カルナウバロウ、ペイバロウ、イボタロウ、蜂ロウ、モンタノロウ、ヌカロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、カボックロウ、サウキビロウ、ホホバロウ、セラックロウ等のロウ類を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0034】また、オクタン酸セチル等のオクタン酸エステル、トリー-2-エチルヘキサザン酸グリセリル、テトラ-2-エチルヘキサザン酸ペンタエリトリット等のイソオクタン酸エステル、ラウリン酸ヘキシル等のラウリン酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等のミリスチン酸エステル、パルミチン酸オクチル等のパルミチン酸エステル、ステアリン酸イソセチル等のステアリン酸エステル、イソステアリン酸イソプロピル等のイソステアリン酸エステル、イソパルミチン酸オクチル等のイソパルミチン酸エステル、

(7)

特開平10-53570

11

オレイン酸イソステル等のオレイン酸エステル、アジピン酸ジイソプロピル等のアジピン酸ジエステル、セバシン酸ジエチル等のセバシン酸ジエステル、リン酸ジイソステアール等のエステル類；流動パラフィン、オジケライト、スクワラン、スクワレン、ブリスタン、パラフィン、イソパラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0035】また、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン等の鎖状シリコン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン等の環状シリコン、3次元網目構造を有するシリコン樹脂、シリコンゴム等のシリコンを本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0036】また、セッケン用系薬、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸K等の高級アルキル硫酸エステル塩、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシナトリウム等のN-アシルサルコシノ酸、N-ミリスチル-N-メチルタウリンナトリウム、サシ酸脂肪酸メチルタウリッドナトリウム、ラウリルメチルタウリッドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、POEオレイルエーテルリン酸ナトリウム、POEステアールエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールボリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルボリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、リアドデシルベンゼンスルホン酸等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、N-ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ミリスチル-L-グルタミン酸ナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン脂肪酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル脂肪酸エステル塩、ロート酸等の脂肪酸化塩、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリールエーテルカルボン酸、 α -オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキルアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N-パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム等のアミノ系界面活性剤；硬化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアールジメチル

12

アンモニウムジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化トリ-N, N'-ジメチル-3, 5-メチレンピペリジニウム塩、塩化セチルピペリジニウム等のアルキルピペリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルソノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等のカチオン系界面活性剤；2-ウンデシル-N, N, N'-ヒドロキシエチルカルボキシメチル-2-イミダゾリナトリウム、2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキシド-1-カルボキシエチルキシ2ナトリウム塩等の、イミダゾリン系両性界面活性剤、2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系両性界面活性剤等の両性界面活性剤；ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレート、ソルビタントリオレート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ硬脂酸脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイル酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、 α , α' -オレイン酸ヒドログルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グゼリナアルキルエーテル、ボリオキシエチレン・メチルボリシロキサン共重合体等の親脂性非イオン界面活性剤；POEソルビタンモノオレート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレート、POE-ソルビタンテトラオレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE-ソルビタンモノオレート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、POE-グリセリントリイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレート、POEジステアレート、POEモノジステアレート、システアリリン酸エチレングリコール等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアールエーテル、POEベニルエーテル、POE2-オキドデシルエーテル、POEコレステロールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、

(9)

特開平10-53570

15

アミノメチルカルボン酸モノグリセリンエステル1、1 q (収率85%)を得た。得られたn-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルカルボン酸モノグリセリンエステルは、下記示した条件で¹H-NMRを用いて分析した。

【0043】(1) ¹H-NMRによる分析
日本電子EX-400を用い、35℃でCDCl₃、溶媒で測定したところ、 δ 7.3 ppm、5.2 ppm、4.3 ppm、4.0 ppm、3.9~3.6 ppm、1.8 ppmにシグナルを観測した。結果を第1図に示す。

【0044】【合成例2】グリシングリセリンエステル・塩酸塩(アミノメチルカルボン酸グリセリンエステル・塩酸塩)の合成: 合成例1で得られたn-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルカルボン酸モノグリセリンエステル453 mgをエタノール15 mlに溶解し、10%パラジウム炭素を触媒とし、塩酸58.3 mgを加え、水素下、室温で1晩攪拌した。反応後、濾過し、得られた母液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、酢酸: n-ブタノール: 精製水=10:30:10)で精製し、目的のグリシングリセリンエステル・塩酸塩を得た。得られたグリシングリセリンエステル・塩酸塩を下記に示した条件で¹H-NMR及び¹³C-NMRを用いて分析した。

【0045】(1) ¹H-NMRによる分析
日本電子EX-400を用い、35℃でCD₃OD溶媒で測定したところ、 δ 4.5 ppm、4.4 ppm、4.0 ppm、3.7 ppmにシグナルを観測した。結果を第2図に示す。

【0046】(2) ¹³C-NMRによる分析
日本電子EX-400を用い、35℃でCD₃OD溶媒で測定したところ、 δ 168 ppm、71 ppm、68 ppm、64 ppm、41 ppmにシグナルを観測した。結果を第3図に示す。

【0047】【合成例3】アルギニンベンジルオキシカルボニル保護体のグリセリンエステルの合成: 市販のアルギニンベンジルオキシカルボニル保護体(東京化成製)1 q、 α -モノクロロヒドリン2.7 qをDMF 25 mlに溶解し、70℃で5時間加熱攪拌した。反応後、減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールで抽出し、沈殿を濾過した後、更に減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム: メタノール)で精製し、目的のn-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルカルボン酸モノグリセリンエステル1.2 qを得た。

【0048】【合成例4】アルギニングリセリンエステル・塩酸塩の合成: 合成例3で得られたアルギニンベン

15

ジルオキシカルボニル保護体のグリセリンエステル500 mgをエタノール15 mlに溶解し、10%パラジウム炭素を触媒とし、塩酸70.0 mgを加え、水素下、室温で1晩攪拌した。反応後、濾過し、得られた母液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、酢酸: n-ブタノール: 精製水=10:30:10)で精製し、目的のアルギニングリセリンエステル・塩酸塩を得た。

【0049】【合成例6~8】合成例2~5の方法に準じて以下の化合物を合成した。

合成例6: アラニングリセリンエステル・塩酸塩を合成した。

合成例7: γ -グルタミングリセリンエステル・塩酸塩を合成した。

合成例8: グルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩を合成した。

【0050】【合成例9】グリシングリセリンエステル(モノ体、ジ体及びトリ体の混合物)

グリセリン100 mlにグリシン10 gを溶解し、蒸留水で塩酸ガスを吹き込んだ。80℃での加熱攪拌を3時間行った後、塩酸ガスの吹き込みを停止した。この反応系を空冷後、ダイアイオンH-P-20(三友化学製)を用いたカラムクロマトグラフィー(最初に精製水を通過した後、エタノールで溶出した。)により、得られた抽出成分を濃縮し、目的のグリシングリセリンエステル(モノ体、ジ体及びトリ体の混合物)を15 g得た。なお、このグリシングリセリンエステルの¹H-NMRからエステル化度を算出したところ、1.2であった。

【0051】次に本発明において用いた効果試験方法および評価方法について説明する。以下の方法で、肌の保湿効果および肌荒れ皮膚改善効果と評価した。

<水分蒸発速度による保湿効果の測定>保湿剤の保湿効果を測定する試験として、第1表に示す試料について水分蒸発速度の測定を行った。すなわち、2.0×2.0 cmの試験紙上に10 μ lの試験液を滴下後、1分ごとにその重量減少を10分間測定し、1分あたり減少する重量を求めた。なお保湿剤は、乾燥成分を水に溶解し、5%に調整したものを用いた。対象としては、蒸留水を用いた。

【0052】判定基準

◎: 水分蒸発速度 0.50 μ g/分以下
○: 水分蒸発速度 0.50~0.55 μ g/分
△: 水分蒸発速度 0.55~0.60 μ g/分
×: 水分蒸発速度 0.60 μ g/分以上

結果を第2表に示す。

【0053】

【表1】

(30)

特開平10-53570

17

18

第 1 表

異性体	1	グリラングリセリンエステル・塩酸塩
	2	アルギニングリセリンエステル・塩酸塩
	3	グルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩
	4	セリングリセリンエステル・塩酸塩
	5	チロニングリセリンエステル・塩酸塩
	6	グアニジングリセリンエステル・塩酸塩
化合物	1	グリセリン
	2	1,3-ブチレングリコール
	3	1-アルギニン
	4	グルタミン酸
	5	ソルビトール
	6	マルチール
	7	プロピレングリコール

【0054】

本 * 【表2】

第 2 表

	試験例					比較例				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
試験例	○	○	○	○	○	○	△	○	△	△

第2表から明らかなように、比較例に比べて、実施例の方が優れた保湿効果を有することが認められた。

【0055】＜保湿効果テスト＞男女各20人のパネルを用いて肌の保湿効果を評価した。評価方法は、上腕部を洗浄したのちに試料を塗布し、試験前のTWL及び肌コンダクタンス値の変化を測定して、肌の保湿効果をテストした。

【0056】判定基準

○：コンダクタンス変化率+10%以上

△：コンダクタンス変化率+3%以上+10%未満

×：コンダクタンス変化率+3%以下

○：TWL変化率+10%以上

△：TWL変化率+3%以上+10%未満

×：TWL変化率+3%以下

①「コゲキ」変化率＝コンダクタンスの変化量／使用前のコンダクタンス値であり、②「TWL」変化率＝TWL変化量／使用前のTWL値である。結果を第3表に示す。

【0057】

【表3】

(II)

特開平10-53570

19

20

第 3 表

	実施例						比較例						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	T
肌荒れ改善効果	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	×	△	○	×	△	△

第3表より明らかなように、比較例に比べて、実施例の方が優れた肌の保湿効果を有することが認められた。

【0058】＜肌荒れ改善効果テスト＞男女各20人のパネルを用いて肌荒れ改善効果を評価した。評価方法は、上腕内側皮膚を3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液で処理し、肌荒れを惹起した。2時間後、前記第1表の試料を5%水溶液に調整し、40μl 開放塗布した。これを5日間繰り返す、6日目を目視で評価した。

【0059】評価基準

- 1 広範囲の角層の乾燥、めくれ、強い紅斑を認める。
- 2 角層の乾燥、めくれ、中程度の紅斑を認める。
- 3 角層の乾燥は認められるが、めくれは認められない。弱い紅斑を認める。
- 4 角層の乾燥、めくれは認められないが、若干の紅斑を

を認める。

- 5 角層の乾燥、めくれ、紅斑ともに認められない。なお、評点の低い程、肌荒れがひどく、評点の高いほど、美しい肌であることを示す。判定は該評点を基に平均値で行った。

【0060】判定基準

◎：評点の平均が4以上5以下

○：評点の平均が3以上4未満

△：評点の平均が2以上3未満

×：評点の平均が1以上2未満

結果を第4表に示す。

20 【0061】

【表4】

第 4 表

	実施例						比較例						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	T
肌荒れ改善効果	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	×	△	○	×	△	△

第4表から明らかなように、比較例に比べて、実施例の方が優れた肌荒れ改善効果を有することが認められた。

※ 地方のローションを常法により製造し、このローションを後述の肌荒れ改善実使用テストに供した。

【0062】＜肌荒れ改善実使用テスト＞まず、以下の※

【0063】

（ローション：処方例1～6、処方比較例1～6）

	重量%
プロピレングリコール	5.0%
クエン酸	4.0
薬剤（第1表に記載されたもの。処方例は表中の実施例に、処方比較例は表中の比較例に対応する。）	3.0
95%エタノール	8.0
POE（20）ラウリルエーテル	2.0
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残量

【0064】実使用テスト

女性健康人の顔面の皮膚表面形態をシリコン樹脂によるレプリカを作成し、顕微鏡（17倍）で観察した。すなわち、皮膚の状態及び角層の剥離状態から以下に示す基準に基づいて肌荒れ評価1、2と判断された者（肌荒れパネル）1群10名を用い、顔面左右半々に実施例1～

6及び比較例1～7のローションを1日2回塗布した。

2週間後、再びレプリカを採り、肌の状態を前記同様、以下の基準に従って評価した。

【0065】評価基準

- 1 皮膚、皮丘の消失。広範囲の角層のめくれを認め

50 る。

(12)

特開平10-53570

21

22

- 2 皮膚、皮丘が不明瞭、角層のめくれを認める。
 3 皮膚、皮丘が認められるが、平坦である。
 4 皮膚、皮丘が不明瞭である。
 5 皮膚、皮丘が不明瞭で整っている。
 なお、評価が低い程、肌荒れがひどく、高いほど美しい肌であることを示す。

【0056】判定はこの評点をもとに下の基準で行った。

判定基準

◎：評点4及び5と評価されたパネルの割合が90%以上

す上

○：評点4及び5と評価されたパネルの割合が75%以上90%未満

△：評点4及び5と評価されたパネルの割合が25%以上75%未満

×：評点4及び5と評価されたパネルの割合が25%未満

結果を第5表に示す。

【0057】

【表5】

第5表

	実施例						比較例					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	×	△	○	×	△

第5表より明らかなように、比較例に比べて、実施例の方が優れた肌荒れ改善効果を有することが認められた。 20 あった。

【0058】次に、個々の製造の本発明皮膚外用剤を処方例として示す。なお、これらの処方例の本発明皮膚外用剤

【0059】

(処方例7) バニシングクリーム

	重量%
ステアリン酸	5.0
ステアリンアルコール	4.0
ステアリン酸ブチルアルコールエステル	8.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
アスコルビン酸ジステアレート	1.0
プロピレングリコール	10.0
グリシングリセリンエステル・塩酸塩	1.0
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残量

【0060】<製法>イオン交換水にグリシングリセリンエステル塩酸塩とプロピレングリコールを加え溶解し、加熱して70℃に保った（水相）。また、他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。上記水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらく★

(処方例8) バニシングクリーム

	重量%
ステアリン酸	6.0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン（20モル）	
ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
アルブチン	7.0
プロピレングリコール	10.0
アラニングリセリンエステル・塩酸塩	5.0
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量

★その温度に保ち反応をおこさせた。その後ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望するバニシングクリームを得た。

【0061】

(13)

特開平10-53570

23

イオン交換水

【0062】<製法>イオン交換水にアラニングリセリンエステル・塩酸塩、アルブチン及びプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保った(水相)。また、他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保った(油相)。*

(処方例9) 中性クリーム

24

残余

*上記水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望するバニシングクリームを得た。

【0063】

重量%

ステアリアルアルコール	7.0
ステアリン酸	2.0
水添ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
2-オクチルドデシルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン(25モル)セチルアルコールエーテル	3.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
胎盤抽出物	0.1
プロピレングリコール	5.0
1-アルギニングリセリンエステル・塩酸塩	10.0
香料	適量
防腐剤・酸化防止剤	適量
イオン交換水	残余

【0064】<製法>イオン交換水に1-アルギニングリセリンエステル・塩酸塩、胎盤抽出物及びプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保った(水相)。また、他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保った(油相)。

(処方例10) コールドクリーム

※相)。上記水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望する中性クリームを得た。

【0065】

重量%

固型パラフィン	5.0
蜜ロウ	10.0
ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン(20モル)	2.0
ソルビタンモノラウリン酸エステル	
コウジ酸	2.0
石鹸粉末	0.1
細砂	0.2
グルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩	0.1
イオン交換水	残余
香料	適量
防腐剤・酸化防止剤	適量

【0066】<製法>イオン交換水にグルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩、コウジ酸、石鹸粉末および細砂を加え加熱溶解して70℃に保った(水相)。また、他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保った(油相)。上記水相に油相をかきまぜながら徐々の加え反応★

(処方例11) 乳液

★を行った。反応終了後ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却して、所望するコールドクリームを得た。

【0067】

重量%

ポリオキシエチレン(20モル)	
ポリオキシシロピレン(2モル)セチルアルコール	1.0
シリコーンKF96(20cs)(信越化学)	2.0

(14)

特開平10-53570

25	26
流動パラフィン（中粘度）	3.0
プロピレングリコール	5.0
アルブチン	2.0
グリセリン	2.0
エチルアルコール	15.0
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防曇剤	適量
トレオニングリセリンエステル・塩酸塩	20.0
イオン交換水	残量

【0068】<製法>イオン交換水とエタノールにトレオニングリセリンエステル・塩酸塩及びアルブチンを加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保った（水相）。また、他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。*

*上記水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望する乳液を得た。

【0069】

【処方例12】 乳液

重量%

ポリオキシエチレン（20モル）	
ポリオキシプロピレン（2モル）セチルアルコール	1.0
シリコーンKF96（20cs）（信越化学）	2.0
流動パラフィン（中粘度）	3.0
プロピレングリコール	5.0
アスコルビン酸-2-硫酸ナトリウム	5.0
グリセリン	2.0
エチルアルコール	15.0
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防曇剤	適量
アスパラギン酸グリセリンエステル・塩酸塩	7.0
イオン交換水	残量

【0070】<製法>イオン交換水とエタノールにアスパラギン酸グリセリンエステル・塩酸塩を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保った（水相）。また、他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。上記水相※

※に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望する乳液を得た。

【0071】

【処方例13】 乳液

重量%

ポリオキシエチレン（20モル）	
ポリオキシプロピレン（2モル）セチルアルコール	1.0
シリコーンKF96（20cs）（信越化学）	2.0
流動パラフィン（中粘度）	3.0
プロピレングリコール	5.0
グリセリン	2.0
エチルアルコール	15.0
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防曇剤	適量

(15)

特開平10-53570

27	28
脂肪酸抽出物	5.0
ロイシングリセリンエステル・塩酸塩	7.0
イオン交換水	残 余
<p>〔0072〕＜製法＞イオン交換水とエタノールにロイシングリセリンエステル・塩酸塩および脂肪酸抽出物を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保った（水相）。また、他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。＊</p>	
<p>＊上記水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望する乳液を得た。</p>	
〔0073〕	
〔処方例14〕 乳 液	

	重量%
ポリオキシエチレン（20モル）	
ポリオキシプロピレン（2モル）セチルアルコール	1.0
シリコーンKF96（20cs）（清和化学）	2.0
濃縮パラフィン（中粘度）	3.0
プロピレングリコール	5.0
グルセリン	2.0
エチルアルコール	15.0
カルボキシビニルポリマー	0.3
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
2-アミノメチルプロパノール	0.1
防腐剤	適 量
コウジ菌	3.0
グリセリングリセリンエステル・塩酸塩	3.0
イオン交換水	残 余
<p>〔0074〕＜製法＞イオン交換水とエタノールに2-（トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニルオキシ）-5-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩およびコウジ菌を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保った（水相）。また、＊</p>	
<p>＊他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保った（油相）。上記水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却して、所望する乳液を得た。</p>	
〔0075〕	
〔処方例15〕 乳 液	

	重量%
ステアリン酸	1.5
セチルアルコール	0.5
蜜ロウ	2.0
ポリオキシエチレン（20モル）モノオレイン酸エステル	1.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	1.0
クインスシード抽出液（5%水溶液）	20.0
エチルアルコール	10.0
アルブチン	20.0
プロピレングリコール	5.0
グルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩	3.0
イオン交換水	残 余
香料	適 量
防腐剤・酸化防止剤	適 量
<p>〔0076〕＜製法＞イオン交換水にグルタミン酸グリセリンエステル・塩酸塩、アルブチン及びプロピレングリコールを加え加熱溶解して70℃に保った（水相）。また、エチルアルコールに香料を加えて溶解した（アルコール相）。また、クインスシード抽出液を除く他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。＊</p>	
<p>＊水相に油相を加え予備乳化を行いホモミキサーで均一に乳化した。これをかきまぜながらアルコール相とクインスシード抽出液を加えた。その後、かきまぜながら30℃まで冷却して、所望する乳液を得た。</p>	
〔0077〕	

(36)		特開平10-53570
29	30	
〔処方例16〕 乳 液		
	重量%	
マイクロクリスタリンワックス	1.0	
蜜ロウ	2.0	
ラノリン	2.0	
流動パラフィン	20.0	
スクワラン	10.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン (20モル)	1.0	
ソルビタンモノオレイン酸エステル		
アルブチン	5.0	
コウジ酸	5.0	
プロピレングリコール	7.0	
γ-酪酸グリセリンエステル・塩酸塩	2.0	
イオン交換水	残 余	
香料	適 量	
防腐剤・酸化防止剤	適 量	
〔0078〕＜製法＞イオン交換水にγ-酪酸グリセリン エステル・塩酸塩、アルブチン、コウジ酸及びプロピ レングリコールを加え加熱して70℃に保った（水 相）。また、他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保 った（油相）。油相をかきまぜながら、この油相に水相*		＊を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後 よくかきまぜながら30℃まで冷却して、所望する乳液 を得た。 〔0079〕
〔処方例17〕 ゼリー		
	重量%	
95%エチルアルコール	10.0	
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン (15モル) オレイルアルコールエーテル	2.0	
アルブチン	0.5	
アスコルビン酸ジステアレート	0.5	
カルボキシビニルポリマー (商品名：カーボボール941)	1.0	
苛性カリ	0.15	
Ｌ-アルギニン	0.1	
Ｌ-アルギニングリセリンエステル・塩酸塩	2.0	
グリシングリセリンエステル・塩酸塩	1.0	
香料	適 量	
防腐剤	適 量	
イオン交換水	残 余	
〔0080〕＜製法＞イオン交換水にＬ-アルギニン グリセリンエステル・塩酸塩、グリシングリセリンエス テル・塩酸塩、アルブチン及びカーボボール941を均一 に溶解し、一方95%エタノールにジプロピレングリ コール、ポリオキシエチレン (15モル) オレイルアルコ ール、		※アルコール、その他の成分を溶解し、水相に添加し た。次いで苛性カリ、Ｌ-アルギニンでこれを中和させ 増粘して、所望するゼリーを得た。 〔0081〕
〔処方例18〕 ビールオフ型パック		
	重量%	
(アルコール相)		
95%エタノール	10.0	
ポリオキシエチレン (15モル) オレイルアルコールエーテル	2.0	
防腐剤	適 量	
香 料	適 量	
(水相)		

(17)

特開平10-53570

31	32
トリブトファンングリセリンエステル塩酸塩	4.0
アルブチン	1.0
ポリビニルアルコール	12.0
グリセリン	3.0
ポリエチレングリコール1500	1.0
イオン交換水	残 余

【0082】<製法>80℃で水相を調製し、50℃に 水フ型バックを得た。

冷却した。ついで装置で調製したアルコール相をこの水 相に添加後均一に混合し、放冷して、所望するビルオキ

【処方例19】 粉未入りバック

	重量%
(アルコール相)	
95%エタノール	2.0
防腐剤	適 量
香 料	適 量
色 剤	適 量
アスコルビン酸ジオレート	1.0
(水相)	
アラニングリセリンエステル・塩酸塩	7.0
アルブチン	1.0
プロピレングリコール	7.0
亜鉛華	25.0
カオリン	20.0
イオン交換水	残 余

【0084】<製法>室温で水相を均一に調製した。次 ※に混合し、所望する粉未入りバックを得た。

いで、これに室温で調製したアルコール相を添加し均一※ 【0085】

【処方例20】 吸水軟膏

	重量%
ワセリン	40.0
ステアリアルアルコール	18.0
セクロウ	20.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	0.25
グリセリンモノステアリン酸エステル	0.25
胎盤抽出物	1.0
バリングリセリンエステル・塩酸塩	10.0
イオン交換水	残 余

【0086】<製法>イオン交換水にバリングリセリン エステル・塩酸塩、胎盤抽出物を加え、70℃に保った (水相)。そして、他の成分を70℃で混合溶解した (油相)。上記水相に油相を添加し、ホモミキサーで均 一に乳化後、冷却して、所望する吸水軟膏を得た。

【0087】

【発明の効果】本発明により、安全性及び安定性に優 れ、保湿性に優れるアミノ酸グリセリンエステル誘導体 並びにこれを含潤する安全性及び安定性に優れ、肌荒れ 改善効果が高く、使用性にも優れる皮膚外用剤、特に保

痘剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】n-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルカ ルボン酸モノグリセリンエステルの¹H-NMRのチャートである。

【図2】グリシンモノグリセリンエステルの¹H-NMR のチャートである。

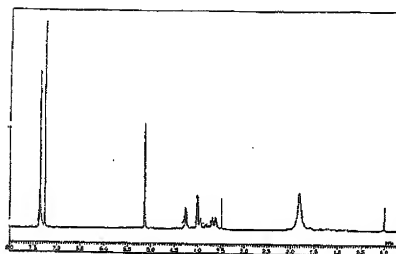
【図3】グリシンモノグリセリンエステルの¹³C-NMR のチャートである。

(18)

特開平10-53570

【図1】

第 1 図



【図2】

第 2 図

